

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2002-275066

(43)Date of publication of application : 25.09.2002

(51)Int.Cl.

A61K 31/4468
 A61K 9/70
 A61K 47/02
 A61K 47/10
 A61K 47/12
 A61K 47/32
 A61K 47/34
 A61K 47/36
 A61K 47/38
 A61P 25/04

(21)Application number : 2001-074869

(71)Applicant : KYUKYU YAKUHHN KOGYO KK

(22)Date of filing : 15.03.2001

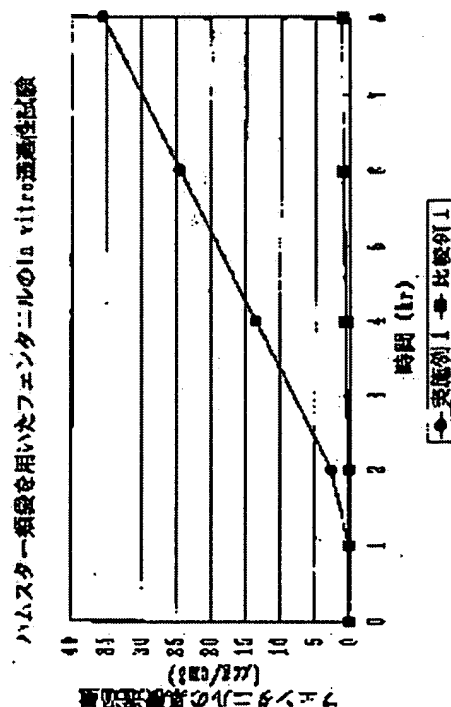
(72)Inventor : FURUSAWA KAZUYOSHI
 MORIMOTO YASUNORI
 SEKI TOSHINOBU
 SAWAI YOSHIHIRO

(54) PATCH FOR MUCOUS MEMBRANE

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To advantageously obtain a patch for mucous membranes allowing certainly adhering to and dissolving into the mucous membranes for a moderate time and having good absorptivity of a fentanyl-based compound with a simple production process.

SOLUTION: This patch is composed of a (film-shaped) pharmaceutical preparation obtained by including the fentanyl-based compound in a base preparation comprising (A) a semisynthetic water-insoluble high molecular compound, (B) a semisynthetic water-soluble high molecular compound, (C) a synthetic water-soluble high molecular compound, (D) a water-soluble polyhydric alcohol and (E) a pH regulator.



BEST AVAILABLE COPY

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号
特開2002-275066
(P2002-275066A)

(43)公開日 平成14年9月25日(2002.9.25)

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テマート*(参考)
A 6 1 K 31/4468		A 6 1 K 31/4468	4 C 0 7 6
9/70	4 0 1	9/70	4 C 0 8 6
47/02		47/02	
47/10		47/10	
47/12		47/12	

審査請求 未請求 請求項の数 5 O L (全 8 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2001-74869(P2001-74869)

(22)出願日 平成13年3月15日(2001.3.15)

(71)出願人 000161714

救急薬品工業株式会社
東京都中央区日本橋本町4丁目2番10号

(72)発明者 古沢 和義

富山県射水郡小杉町戸破後宝1203番地 救
急薬品工業株式会社内

(72)発明者 森本 ▲やす▼憲

埼玉県坂戸市西坂戸4丁目7番22号

(72)発明者 関 俊暢

埼玉県入間郡毛呂山町大字長瀬字蟹沢1204
番地16号

(74)代理人 100089314

弁理士 大多和 明敏 (外1名)

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 粘膜貼付剤

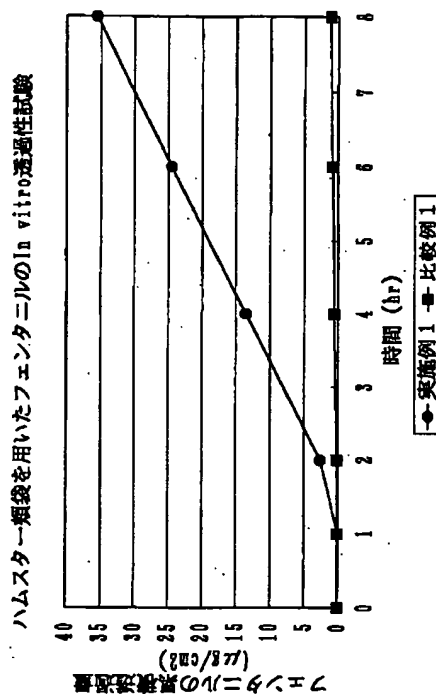
(57)【要約】

【課題】フェンタニル類化合物について、適切な時間確実に粘膜に貼着、溶解すると共に、良好な吸収性を有する粘膜貼付剤を簡単な製造工程で有利に提供する。

【要約】

(A) 半合成水不溶性高分子化合物、(B) 半合成水溶性高分子化合物、(C) 合成水溶性高分子化合物、

(D) 水溶性多価アルコール及び(E) pH調整剤とからなる基剤にフェンタニル類化合物を含有せしめることによって、得られる製剤(フィルム状)からなる貼付剤。



【特許請求の範囲】

【請求項1】フェンタニル類化合物と半合成水不溶性高分子化合物、半合成水溶性高分子化合物、合成水溶性高分子化合物、水溶性多価アルコール及びpH調整剤とからなるフェンタニル類化合物含有粘膜貼付剤。

【請求項2】半合成水不溶性高分子化合物、合成水溶性高分子化合物及び水溶性多価アルコールからなる支持層と、フェンタニル類化合物、半合成水溶性高分子化合物、合成水溶性高分子化合物、水溶性多価アルコール及びpH調整剤からなる薬物層との2層からなる請求項1記載の貼付剤。

【請求項3】半合成水不溶性高分子化合物が、エチルセルロース（EC）、ヒドロキシエチルセルロース（HEC）、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート（HPMCP）からなる群より選ばれた少なくとも一種であり、半合成水溶性高分子化合物がヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、ヒドロキシプロピルエチルセルロース（HPEC）、メチルセルロース（MC）、カルボキシメチルセルロース・ナトリウム（CMC-Na）、アルギン酸ナトリウムからなる群より選ばれた少なくとも一種であり、合成水溶性高分子化合物が、カルボキシビニルポリマー（CVP）、ポリビニルピロリドン（PVP）、ポリビニルアルコール（PVA）、ポリアクリル酸ナトリウム（PAA-Na）からなる群より選ばれた少なくとも一種であり、水溶性多価アルコールがポリエチレングリコール 400（PEG 400）、エチレングリコール（EG）、プロピレングリコール（PG）、ジエチレングリコール（DEG）、グリセリン、D-ソルビトール、マルニトール、キシリトールからなる群より選ばれた少なくとも一種であり、pH調整剤が、水酸化ナトリウム、酢酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、乳酸カルシウムからなる群より選ばれた少なくとも一種である請求項1又は2記載の貼付剤。

【請求項4】フェンタニル類化合物がクエン酸フェンタニルである請求項1記載の貼付剤。

【請求項5】粘膜貼付剤（2%水溶液）のpHが4.0～8.0である請求項1、2、3または4記載の粘膜貼付剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、鎮痛効果の高い薬物として知られているフェンタニル類化合物の経粘膜貼付剤に関する。

【0002】

【従来の技術】フェンタニル類化合物は、経皮吸収が良いとされており、従来経皮吸収貼付剤については、いくつかの発明が公知である（特開2000-44476号、特開平7-206679号、特公平6-6534

号、特公平7-8785号、特許第2857723号、他）。しかしながら経粘膜吸収用の貼付剤については、具体的に開示された発明は知られていない。即ち、使用し得る薬剤として羅列された中の一つとして、フェンタニル類化合物が挙げられている（a）経皮・経粘膜製剤に関するものとして、特公平4-46592号、特公平8-18976号、特許第2849937号、特開平6-305953号、特開平9-286891号などが知られている。又同様（b）経粘膜製剤のみに関するものとして、特表平5-500058号、特表平5-500176号、特表平5-503917号などが知られている。しかし、これらのうち（a）に係わるものは、経粘膜製剤についての具体的記述は全く無い（経皮製剤についてもフェンタニル類化合物に関する具体的記述は無い）。そして、（b）に係わるものは、経粘膜製剤ではあり、具体例も開示されているが、貼付剤ではなく、舐めるキャンディタイプの製剤である。このようにフェンタニル類化合物については、経粘膜吸収用の貼付剤は具体的には知られていない。しかしながら最近フェンタニル類化合物などの麻薬性鎮痛薬についても、投薬の容易性の点などから、経粘膜貼付剤の要望が増えている。従来、一般的に薬剤を経粘膜で投与するための貼付剤に関しては多くの発明が知られているが、欠点のあるものもあり、貼着時間や薬物の吸収性を考慮すると、フェンタニル類化合物にそのまま適用できるものは無い。例えば、粘膜に対して強い付着力を有するアルラン（多糖類）を用い円盤状の粘着シートを作成し、その表面の一部（片面と側面及び反対側の面の一部）を制御膜コーティングしたもの（特公平4-4296号）があるが、このものは貼着時間については一応適切な値が得られているようだが、製造方法が複雑で工業的ではない。又水溶性セルロース誘導体とガム物質との混合物を基剤とした薬物を含有する粘膜付着層と、水溶性セルロース誘導体を基剤とし難水溶化剤を含有する粘膜非付着層と積層した口腔粘膜付着性フィルム製剤（特開平3-246220号）があり、口腔内粘膜に適用した場合に、ズレ、剥離、他部位への移行がなく、口腔内粘膜への付着性に優れているものであるが、製造する場合は複雑な工程を要し、経済的には不利である。ビニルピロリドン重合体と（メタ）アクリル酸共重合体のブレンドポリマーと薬物からなるフィルム状の口腔粘膜適用製剤（特開平4-266819号）があり、このものはフィルム状の製剤であるので、口腔内粘膜に貼付したとき、違和感が少ないが、貼着時間についてみると、例えば実施例5のものは14.4±6.7時間も貼着しており、もしその時間中に飲食をしようとした場合、含まれる薬物時の味や香料により逆に邪魔になり好ましくない。水溶性高分子物質と可塑剤とからなる水親和性高分子物質層と、水溶性高分子物質の架橋物と可塑剤とからなる、水に非溶解性又は遅延溶解性の高分子物質からなる粘膜製剤（特開昭5

8-128314号)があるが、フィルム状製剤ゆえ違和感は少ないが、粘着時間は比較的短く、用途が限られる。更に、水溶性高分子を主たる基剤成分とする薬物含有層を有し、該薬物層の一方の面に難水溶化層である非接着層を有し、他方の面に接着性物質を含有する接着層を有する口腔内粘膜貼付剤(多層フィルム製剤)(特開平9-235220号)があり、いくつかの製造方法が示されているが、いずれも工程数が多く、経済的に不利である。又、一つ又は複数の酢酸ビニル/ポリビニルピロリドンコポリマーを含む構成物(a)と薬剤とからなる、更には賦形剤、セルロース及び誘導体、デンプン及びその誘導体、ゴムなどからなる構成物(b)を含有する薬剤組成物(特開平9-194395号)があり、この薬剤組成物は10分〜24時間の間、口腔内、舌下、鼻内、直腸内または腔内粘膜に適用し続けることを特徴とするが、その貼付時間が10分から24時間とその差が非常に大きく、そのコントロールはそれほど容易なものではないと考えられる。(a)成分の酢酸ビニル/ポリビニルピロリドンの型と(b)成分の量で活性成分の放出が決まるようであるが、その点について具体的な説明はない。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】本発明の課題は、上記の如き状況下で、フェンタニル類化合物について、適切な時間確実に粘膜に貼着、溶解すると共に、良好な吸収性を有する粘膜貼付剤を簡単な製造工程で有利に提供することにある。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らは前記の課題を解決すべく、鋭意研究の結果、フェンタニル類化合物、半合成水不溶性高分子化合物、半合成水溶性高分子化合物、合成水溶性高分子化合物、水溶性多価アルコール及びpH調整剤とを組合わせた粘膜貼付剤が該課題を一挙に解決できることを見出し、本発明に到達したものである。即ち、本発明は、(1)フェンタニル類化合物と半合成水不溶性高分子化合物、半合成水溶性高分子化合物、合成水溶性高分子化合物、水溶性多価アルコール及びpH調整剤とからなるフェンタニル類化合物含有粘膜貼付剤、(2)半合成水不溶性高分子化合物、合成水溶性高分子化合物及び水溶性多価アルコールからなる支持層と、フェンタニル類化合物、半合成水溶性高分子化合物、合成水溶性高分子化合物、水溶性多価アルコール及びpH調整剤からなる薬物層との2層からなる(1)記載の貼付剤、(3)半合成水不溶性高分子化合物が、エチルセルロース(EC)、ヒドロキシエチルセルロース(HEC)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート(HPMCP)からなる群より選ばれた少なくとも一種であり、半合成水溶性高分子化合物がヒドロキシプロピルセルロース(HPC)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、ヒドロキシプロピルエ

チルセルロース(HPEC)、メチルセルロース(MC)、カルボキシメチルセルロース・ナトリウム(CMC-Na)、アルギン酸ナトリウムからなる群より選ばれた少なくとも一種であり、合成水溶性高分子化合物が、カルボキシビニルポリマー(CVP)、ポリビニルピロリドン(PVP)、ポリビニルアルコール(PVA)、ポリアクリル酸ナトリウム(PAA-Na)からなる群より選ばれた少なくとも一種であり、水溶性多価アルコールがポリエチレングリコール400(PEG400)、エチレングリコール(EG)、プロピレングリコール(PG)、ジエチレングリコール(DEG)、グリセリン、D-ソルビトール、マルニトール、キシリトールからなる群より選ばれた少なくとも一種であり、pH調整剤が、水酸化ナトリウム、酢酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、乳酸カルシウムからなる群より選ばれた少なくとも一種である(1)又は(2)記載の貼付剤、(4)フェンタニル類化合物がクエン酸フェンタニルである(1)記載の貼付剤、(5)粘膜貼付剤(2%水溶液)のpHが4.0〜8.0である請求項1、2、3または4記載の粘膜貼付剤、に関する。本発明に係わる粘膜貼付剤は、(A)半合成水不溶性高分子化合物、(B)半合成水溶性高分子化合物、(C)合成水溶性高分子化合物、(D)水溶性多価アルコール及び(E)pH調整剤とからなる基剤にフェンタニル類化合物を含有せしめることによって、適切な製剤(フィルム状)を得るものである。即ち、所定量の薬物投与を簡単に行なえるよう口腔内粘膜貼付用フィルム剤とし、薬物を口腔粘膜から効率的に吸収させ、且つ安定した吸収を適切な時間で遂行せしめるため、5種の成分(A)、(B)、(C)、(D)及び(E)を適切に配合することにより、薬物の適度な放出性、経粘膜吸収性を持たせることができるものである。そして、本発明は、更に(A)半合成水不溶性高分子化合物、(C)合成水溶性高分子化合物及び(D)水溶性多価アルコールからなる層を支持層とし、これにフェンタニル類化合物、(B)半合成水溶性高分子化合物、(C)合成水溶性高分子化合物、(D)水溶性多価アルコール及び(E)pH調整剤からなる薬物層を積層した貼付剤とすることができ、このものを適当な大きさに打ち抜きフィルム状製剤とすることもできる。そして、pH調整剤を適切な量使用することによって、基剤であるフェンタニル類化合物の経皮吸収効率をあげることができる。該pH調整剤は貼付剤の2%水溶液(分散液)のpHが4.0〜8.0、好ましくは5.0〜7.0になるように調整した場合、フェンタニル類化合物の吸収が特に好ましい。pHが4.0以下であるとフェンタニル類化合物の吸収が低下して有効血中濃度に達するためのフラックスが不足し、8.0以上であると口腔粘膜の蛋白質に悪影響を与え、刺激性が発現する恐れがあり好ましくない。本発明で用いる主剤、即ちフェンタニル類化合物として

は、フェンタニル、アルフェンタニル、 β -ヒドロキシフェンタニル、 β -ヒドロキシ-3-メチルフェンタニル、 p -フルオロフェンタニル、 α -メチルチオフェンタニル、3-メチルチオフェンタニル、3-メチルフェンタニル、アセチル- α -メチルフェンタニル、 α -メチルフェンタニル、スフェンタニル、ロフェンタニル、カルフェンタニルを挙げることができる。そしてフェンタニルが好適に、更にフェンタニルの塩、なかでもクエン酸フェンタニルが好適に用いられる。

【0005】本発明の粘膜貼付剤に使用される成分

(A) 半合成水不溶性高分子化合物は、エチルセルロース(EC)、ヒドロキシエチルセルロース(HEC)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート(HPMCP)等である。成分(B)半合成水溶性高分子化合物は、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、ヒドロキシプロピルエチルセルロース(HPEC)、メチルセルロース(MC)、カルボキシメチルセルロース・ナトリウム(CMC-Na)、アルギン酸ナトリウム等である。成分(C)合成水溶性高分子化合物は、カルボキシビニルポリマー(CVP)、ポリビニルピロリドン(PVP)、ポリビニルアルコール(PVA)、ポリアクリル酸ナトリウム(PAA-Na)等である。(D)水溶性多価アルコールは、ポリエチレングリコール400(PEG400)、エチレングリコール(EG)、プロピレングリコール(PG)、ジエチレングリコール(DEG)、グリセリン、D-ソルビトール、マルチトール、キシリトール等である。成分(E)pH調整剤は、水酸化ナトリウム、酢酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、乳酸カルシウム等である。なお、(C)成分であるポリアクリル酸ナトリウムはpH調整剤としても使用できる。

【0006】本発明の貼付剤を製造するに際しては、所望により種々の添加物を加えることができる。例えばキトサン、でんぷん、ペクチンなど、一般的に用いられる基剤、トラガカント末、アラビヤゴム、トウモロコシデンプン、ゼラチンのような結合剤、結晶セルロースのような賦形剤、トウモロコシデンプン、アルファ化デンプンなどのような崩壊剤、ステアリン酸マグネシウムのような滑沢剤、ショ糖、乳糖、又はサッカリン、アスパルテームのような甘味剤、ペパーミント、ハッカ油、チェリーのような甘味剤あるいは防腐剤、酸化チタンのような不透明化剤、三二酸化鉄のような着色剤などが挙げられる。

【0007】

【発明の実施の形態】本発明貼付剤の調製方法は以下の通りである。

1) 一層の場合

適量の精製水にpH調整剤を加えて攪拌溶解し、これに適量の溶媒(例えばエタノール)を加えてから、フェン

タニル類化合物、他の添加物(例えば酸化チタン)、水溶性多価アルコール、半合成水溶性高分子化合物、半合成水不溶性高分子化合物及び合成水溶性高分子化合物を加えて攪拌混合し溶液とする。次にこの溶液をポリエステル等の剥離フィルム上に展延乾燥して、厚さ90~250 μ mのフィルムを得る。これを所望の大きさに打ち抜き、フィルム状製剤(粘膜貼付剤)を得る。

2) 二層の場合

適量の溶媒(エタノールなど)に水溶性多価アルコール、半合成水不溶性高分子化合物、合成水溶性高分子化合物及び必要により他の添加物を加えて攪拌混合して支持層溶液とする。別に、適量の精製水にpH調整剤を加えて攪拌溶解し、これに適量の溶媒(エタノールなど)を加え、更にフェンタニル類化合物、水溶性多価アルコール、半合成水溶性高分子化合物、合成水溶性高分子化合物及び必要により他の添加物を加えて、攪拌混合して薬物層溶液とする。次に、支持層溶液をポリエステル等の剥離フィルム上に展延乾燥して厚さ約10~50 μ mのフィルムとする。そして、その上に薬物層液を展延乾燥して厚さ80~200 μ mのフィルムとすることにより厚さ90~250 μ mの2層フィルムを得る。これを所望の大きさに打ち抜き、フィルム状製剤を得る。なお、本発明貼付剤は、投与時薬物層を粘膜に貼着せしめるので、支持層と薬物層とを明確に区別するため、例えば支持層を着色すると良い。その為、支持層溶液を調製する際、例えば三二酸化鉄の如き着色剤を適量添加することにより支持層を着色する。又、同様に両層の区別をより明確にするため、薬物層溶液を調製する際、例えば酸化チタンを適量添加することにより、目的が達成される。本発明の貼付剤において、各成分の配合比率(重量%)は以下の通りである。

(A) 半合成水不溶性高分子化合物は、製剤全体に対して3~20%、好ましくは5~15%、(B)半合成水溶性高分子化合物は、同じく40~90%、好ましくは50~80%、(C)合成水溶性高分子化合物は、同じく1~30%、好ましくは5~20%、(D)水溶性多価アルコールは、同じく1~30%、好ましくは5~20%、(E)pH調整剤は、同じく0.01~20%、好ましくは0.1~17%であり、任意に配合する他の添加物は同じく0.1~10%、好ましくは1~5%である。更に、支持体層における各成分の配合比率については以下の通りである。(A)半合成水不溶性高分子化合物は、60~95%、好ましくは70~95%、

(C)合成水溶性高分子化合物は、2~20%、好ましくは5~15%、(D)水溶性多価アルコールは、2~20%、好ましくは5~15%である。任意に拌する他の添加物は0.3%~2%、好ましくは0.5~1.5%である。そして、薬物層における各成分の配合比率は以下の通りである。主剤(フェンタニル類化合物)は0.3~13%、好ましくは0.5~10%、(B)半

合成水溶性高分子化合物は、45～90%、好ましくは50～80%、(C)合成水溶性高分子化合物は、3～15%、好ましくは5～10%、(D)水溶性多価アルコールは、2～20%、好ましくは5～15%、(E)pH調整剤は、0.01～20%、好ましくは0.1～17%である。そして、所望で用いる他の添加物の配合比率は0.3～3.5%、好ましくは1～3%である。なお、本発明貼付剤はその約2%水溶液(分散液)のpHが4.0～8.0特に5.0～7.0であることが好ましいので、pH調整剤の使用料は、各pH調整剤毎にその性質を考慮して決められる。

【0008】

【実施例】実施例1

適量のエタノールにポリエチレングリコール〔マクロゴール400(日本薬局方)10.0重量部、三二酸化鉄1.0重量部、エチルセルロース80.0重量部、及びポリビニルピロリドンK909.0重量部を加えて攪拌混合して支持層溶液とする。別に、適量の精製水に水酸化ナトリウム1.0重量部を加えて攪拌溶解し、これに適量のエタノールを加えてクエン酸フェンタ

ニル8.0重量部、酸化チタン2.0重量部、マクロゴール40010.0重量部、ヒドロキシプロピルセルロース71.5重量部、及びポリビニルピロリドンK907.5重量部を加えて、攪拌混合して薬物層溶液とする。次に支持層溶液をポリエステル剥離フィルム上に展延乾燥等して厚さ25 μ mのフィルムとする。その上に薬物層溶液を展延乾燥して厚さ約130 μ mのフィルム(二層で約155 μ m)とする。これを直径15mmの円形状に打ち抜きフィルム状製剤を得た。表1に成分割合を示す。

実施例2～8

表1に示す成分を用いて実施例1と同様にしてフィルム状製剤を得た。

比較例1

表1に示す成分を用いて実施例1と同様にしてフィルム状製剤を得た。比較例1はE成分の欠如するものである。

【0009】

【表1】

実施例 (重量%)

層		成 分	実施例1	実施例2	実施例3	実施例4	実施例5	実施例6	実施例7	実施例8	比較例1
支 持 層	D	マクロゴール400	10.0	10.0		10.0	10.0				10.0
		エチレングリコール			10.0						
		プロピレングリコール						10.0			
		ジエチレングリコール								10.0	
		D-ソルビトール							10.0		
薬 物 層	A	三酸化鉄	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
		エチルセルロース	80.0	80.0	80.0		80.0	80.0		80.0	80.0
		ヒドロキシエチルセルロース				80.0			80.0		
		ポリビニルピロリドンK90	9.0	9.0	9.0	9.0	9.0		9.0		9.0
		カルボキシビニルポリマー									
薬 物 層	C	ポリビニルアルコール						9.0		9.0	
		クエン酸フェンタニル	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	4.0	0.8	8.0
		酸化チタン	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
		マクロゴール400	10.0	10.0	10.0	10.0		10.0		10.0	10.0
		プロピレングリコール					10.0				
		D-ソルビトール							10.0		
		ヒドロキシプロピルセルロース	71.5		57.5	62.5		57.5	76.3	79.5	72.5
		メチルセルロース					71.5				
		ヒドロキシプロピルメチルセルロース		72.3							
		ポリビニルピロリドンK90	7.5	7.5		7.5	7.5		7.5	7.5	7.5
薬 物 層	E (C)	カルボキシビニルポリマー			7.5			7.5			
		ポリアクリル酸ナトリウム					1.0				
		水酸化ナトリウム	1.0	0.2					0.2	0.2	
		炭酸水素ナトリウム				10.0		15.0			
薬 物 層	E	炭酸水素ナトリウム			15.0						
		硫酸ナトリウム									

【0010】実施例9

適量の精製水に水酸化ナトリウム1.0重量部を加えて攪拌溶解し、これに適量のエタノールを加えてから、クエン酸フェンタニル8.0重量部、酸化チタン2.0重量部、マクロゴール400 10.0重量部、ヒドロキシプロピルセルロース44.0重量部、ヒドロキシプロピルメチルセルロース20.0重量部、エチルセルロース5.0重量部及びカルボキシビニルポリマー10.0重量部を加え、攪拌混合して薬物溶液とする。次にこの

薬物溶液をポリエステル剥離フィルム上に展延乾燥して厚さ約150 μ mのフィルムとする。これを直径15mmの円形状に打ち抜きフィルム状製剤を得た。

実施例10及び比較例2

表2に示す成分を用いて実施例9と同様にして、一層からなるフィルム状製剤を得た。

【0011】

【表2】

一層の実施例及び比較例

	成分	実施例 9	実施例 10	比較例 2
薬物層	クエン酸フェンタニル	8.0	8.0	8.0
	酸化チタン	2.0	2.0	2.0
	D マクロゴール 400	10.0	10.0	10.0
	ヒドロキシプロピルセルロース	44.0	49.0	45.0
	B メチルセルロース		10.0	
	ヒドロキシプロピルメチルセルロース	20.0		20.0
	A エチルセルロース	5.0		5.0
	ヒドロキシアセチルセルロース		5.0	
	C ポリビニルピロリドン K90		15.0	
	カルボキシビニルポリマー	10.0		10.0
	E 水酸化ナトリウム	1.0	1.0	
		100.0	100.0	100.0

【0012】

【薬理試験】1. クエン酸フェンタニル口腔粘膜貼付剤
ハムスター頬袋 In vitro 試験

試験方法

ハムスターにウレタン水溶液を腹腔内に注射して麻酔した。ハムスターの頬袋を裏返すように口外に取り出し摘出した。生理食塩水にて洗浄した後、角化細胞側がドナー側となるように拡散セル（適用面積：0.95 cm²、セル容積：2.5 ml）に固定した。アクセプター側に等張リン酸緩衝液（pH 7.4）を2.5 ml、

ドナー側に被験物質1個（実施例1、比較例1）を貼付した。セルのジャケットには37℃の温水を循環させ、内液の温度を一定に保った。1時間、2時間、4時間、6時間、8時間に、0.5 mLずつ採取した。採取した試料は、高速液体クロマトグラフ法を用いて、頬袋粘膜を透過したフェンタニルの量を算出した。表3及び図1にその結果を示す。

【0013】

【表3】

フェンタニルの累積透過量

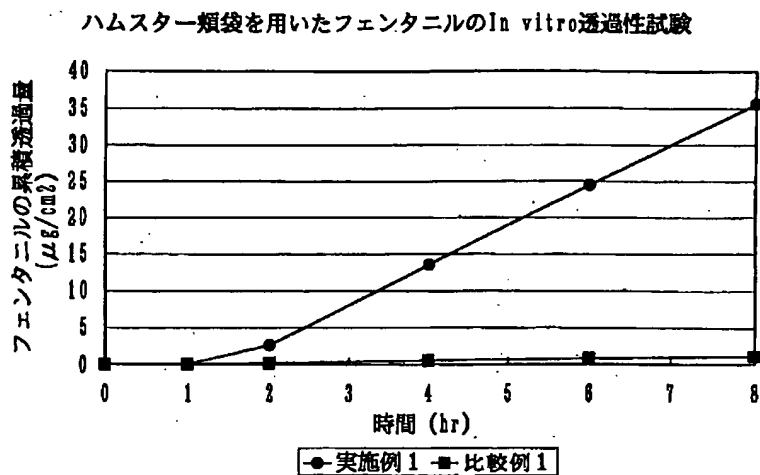
時間	0	1	2	4	6	8	pH
処方No.							
実施例 1	0	0	2.63	13.53	24.43	35.57	5.60
比較例 1	0	0.065	0.13	0.50	0.815	1.13	3.76

【0014】表3及び図1から分かるように本発明の貼付剤は粘膜からのフェンタニル化合物の透過性が比較例の貼付剤に比して格段に優れている。

【図面の簡単な説明】

【図1】ハムスター頬袋を用いた本発明貼付剤および比較例の貼付剤の In vitro 透過性試験結果を示すグラフである。

【図1】



フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	ターム(参考)
A 6 1 K 47/32		A 6 1 K 47/32	
47/34		47/34	
47/36		47/36	
47/38		47/38	
A 6 1 P 25/04		A 6 1 P 25/04	
(72)発明者 澤井 義弘		F ターム(参考)	4C076 AA74 BB22 CC01 DD25 DD26
富山県射水郡小杉町戸破後宝1203番地 救			DD29 DD30 DD37 DD38 DD41
急薬品工業株式会社内			DD43 EE06 EE09 EE16 EE23
			EE24 EE31 EE32 EE33 EE36
			FF34
			4C086 AA01 AA02 BC21 MA03 MA05
			NA11 ZA08

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.